



Фатальная семейная бессонница, ассоциированная с вариантом нуклеотидной последовательности в гене *PRNP* (клинический случай)

Т. В. Кожанова¹✉

С. С. Жилина²

Т. И. Мещерякова³

Е. С. Больщакова⁴

К. В. Осипова⁵

Н. Н. Заваденко⁶

¹ Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, vkozhanov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9101-5213>

² Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, szhilina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2400-0748>

³ Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, ivanovna-76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5970-565X>

⁴ Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, kate.bolshakova@gmail.com

⁵ Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, sagamonyanc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5503-4529>

⁶ Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, zavadenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>

Резюме

Введение. Прионные заболевания, или трансмиссивные губкообразные энцефалопатии, – группа нейродегенеративных расстройств, характеризующихся быстро прогрессирующими деменцией и двигательными нарушениями. Прионные заболевания могут быть приобретенными, спорадическими, генетическими (наследоваться) и характеризуются накоплением и агрегацией прионов или аномально свернутых белков. Заболевания имеют длительный инкубационный период (годы), но быстро прогрессируют после манифестации клинических симптомов. Наиболее распространенные прионные заболевания человека носят спорадический характер. К прионным заболеваниям относятся спорадическая болезнь Крейтцфельдта – Якоба, а также редкие проявления спорадической бессонницы со смертельным исходом и вариабельная протеаз-чувствительная прионопатия. Фатальная семейная бессонница (*Insomnia fatal familial*; OMIM: # 600072) – редкое аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание с высокой пенетрантностью, развивается вследствие миссенс-мутации в кодоне 178 (D178N) гена *PRNP*, локализованном на хромосоме 20.

Результаты. В статье представлен клинический случай пациента 15 лет с выраженным нарушениями психического развития, двигательным возбуждением, гиперактивностью симпатической нервной системы и бессонницей. При проведении полноэкзомного секвенирования выявлен ранее описанный вариант в гене *PRNP* (D178N). Проведена валидация мутации у probanda и сегрегационный анализ: мутация c.532G>A, Asp178Asn в гене *PRNP* выявлена у probanda и его 50-летнего отца, у которого на момент исследования не было отмечено признаков прионного заболевания. Дополнительно при проведении секвенирования по Сэнгеру гена *PRNP* у probanda и его отца был обнаружен в 358-м положении аденин в гомозиготном состоянии, отвечающий за частый полиморфизм M129M.

Заключение. Представленное авторами описание клинического случая фатальной семейной бессонницы в России наглядно показывает вероятные сложности, с которыми могут столкнуться врачи при обследовании таких пациентов. Своевременная диагностика (клиническая, генетическая с использованием методов массового параллельного секвенирования) остается важной в отношении медико-генетического консультирования и планирования семьи, так как методов патогенетической терапии наследственных прионных заболеваний в настоящее время не разработано.

Ключевые слова: фатальная семейная бессонница, ген *PRNP*, полноэкзомное секвенирование

Для цитирования: Кожанова Т. В., Жилина С. С., Мещерякова Т. И., Большакова Е. С., Осипова К. В., Заваденко Н. Н. Фатальная семейная бессонница, ассоциированная с вариантом нуклеотидной последовательности в гене *PRNP* (клинический случай). Лечебный Врач. 2024; 10 (27): 40-45. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.10.006>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Fatal familial insomnia, associated with *PRNP* mutation (clinical case)

Tatyana V. Kozhanova¹ 

Svetlana S. Zhyrina²

Tatiana I. Meshcheryakova³

Ekaterina S. Bolshakova⁴

Karina V. Osipova⁵

Nikolay N. Zavadenko⁶

¹ Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children named after V. F. Voino-Yasenetsky of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, vkozhanov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9101-5213>

² Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children named after V. F. Voino-Yasenetsky of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, szhylina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2400-0748>

³ Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children named after V. F. Voino-Yasenetsky of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, ivanovna-76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5970-565X>

⁴ Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children named after V. F. Voino-Yasenetsky of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia, kate.bolshakova@gmail.com

⁵ Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children named after V. F. Voino-Yasenetsky of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia, sagamonyanc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5503-4529>

⁶ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, zavadenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>

Abstract

Background. Prion diseases or transmissible spongiform encephalopathies are a group of neurodegenerative disorders characterized by rapidly progressive dementia and movement disorders. Prion diseases can be acquired, sporadic, genetic (inherited), and are characterized by the accumulation and aggregation of prions or abnormally coiled proteins. The diseases have a long incubation period (years) but progress rapidly after the manifestation of clinical symptoms. The most common human prion diseases are sporadic in nature. Prion diseases include sporadic Creutzfeldt – Jakob disease, as well as rare cases of sporadic fatal insomnia and variable protease-sensitive prionopathy. The diseases have a long incubation period (years), but progress rapidly after the manifestation of clinical symptoms. Fatal familial insomnia (Insomnia, fatal familial; OMIM: # 600072) is a rare autosomal dominant neurodegenerative disease with high penetrance and associated with mutation in *PRNP* gene.

Results. The article presents clinical case of 15-year-old patient with severe mental development disorder, motor excitability, hyperactivity of sympathetic nervous system and insomnia. The previously described variant in *PRNP* gene (D178N) was detected by whole exome sequencing. Validation of the mutation in the proband and segregation analysis were carried out: mutation c.532G>A, Asp178Asn in *PRNP* gene was identified in the proband and his 50-year-old father, who had no signs of prion disease. at the time of the study. Additionally, adenine in the 358th position was found in a homozygous state, which is responsible for the frequent M129M polymorphism in Sanger sequencing of *PRNP* gene in the proband and his father.

Conclusion. The description of the clinical case of fatal familial insomnia in Russia presented by the authors clearly shows the likely difficulties that doctors may face when examining such patients. The diagnosis (clinical, genetic using massively parallel sequencing methods) remains important in relation to medical genetic counseling and family planning, since methods of pathogenetic therapy for hereditary prion diseases have not currently been developed.

Keywords: fatal familial insomnia, *PRNP* gene, whole exome sequencing

For citation: Kozhanova T. V., Zhyrina S. S., Meshcheryakova T. I., Bolshakova E. S., Osipova K. V., Zavadenko N. N. Fatal familial insomnia, associated with *PRNP* mutation (clinical case). Lechaschi Vrach. 2024; 10 (27): 40-45. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.10.006>

Conflict of interests. Not declared.

рионные заболевания (ПЗ), или трансмиссивные губкообразные энцефалопатии, – группа нейродегенеративных расстройств, характеризующихся быстро прогрессирующими деменцией и двигательными нарушениями. ПЗ могут быть приобретенными, спорадическими, генетическими (наследоваться) и характеризуются накоплением и агрегацией прионов, или аномально свернутых белков [1, 2]. ПЗ имеют длительный инкубационный период (годы), но быстро прогрессируют после манифестации клинических симптомов. Наиболее распространенные ПЗ человека носят спорадический характер. К прионным заболеваниям относятся спорадическая болезнь Крейтцфельдта – Якоба, а также редкие проявления спорадической бессонницы со смертельным исходом и вариабельная протеаз-чувствительная прионопатия. Генетическими причинами ПЗ являются аутосомно-доминантные мутации в гене *PRNP*, который кодирует прионный белок (PrP). К данным ПЗ относится генетический вариант болезни Крейтцфельдта – Якоба, болезнь Герстмана – Штраусслера – Шейнкера и фатальная семейная бессонница (ФСБ) [2, 3].

ФСБ (Insomnia fatal familial; OMIM: # 600072) – редкое аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание с высокой пенетрантностью. Развивается вследствие миссенс-мутации в кодоне 178 (D178N) гена *PRNP*, локализованном на хромосоме 20. В настоящее время ФСБ описана у 40 семей во всем мире, продолжительность жизни после появления первых симптомов составляет от 8 до 72 мес (в среднем – 18,4) [3, 4]. В России представлено одно клиническое наблюдение пациентки 26 лет с ФСБ [5]. Возраст появления клинических симптомов ФСБ варьирует от 36 до 62 лет (в среднем – 51 год), они редко манифицируют у молодых людей. Однако недавно было опубликовано описание верифицированной спорадической фатальной бессонницы у подростка 13 лет [6].

Характерными клиническими проявлениями являются астения, усталость, депрессия, бессонница, фрагментация сна, возбуждение, которое сочетается с гиперактивностью симпатической нервной системы (артериальная гипертензия, тахикардия, гипертермия, потливость и пр.), состояние сновидческого автоматизма в течение дня в сочетании с дизавтономией, повышенная двигательная активность и когнитивные нарушения с последующим развитием деменции. Заболевание неуклонно прогрессирует и заканчивается летально. Отягощенный семейный анамнез отмечается примерно в 2/3 случаев ФСБ. Патоморфологически при ФСБ выявляются выраженная гибель нейронов и астроглиоз в области медиодорсальных и антеровентральных ядер таламусов и ядер нижних олив. Изолированный глиоз отмечается в среднем мозге и гипоталамусе [4]. В этих же областях наблюдается отложение патологического белка PrPSc. Кроме того, при длительности заболевания более двух лет развиваются умеренная атрофия мозжечка и губчатые изменения коры больших полушарий [4, 5].

Представляем описание клинического случая ФСБ у подростка в России, ассоциированной с описанным вариантом нуклеотидной последовательности в гене *PRNP*.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик 16 лет находился в психоневрологическом отделении № 1 с диагнозом «Фокальная эпилепсия неясной

этиологии. Органический амнестический синдром в связи с неуточненным заболеванием».

Ребенок от физиологически протекавших беременности и родов. Вес при рождении – 3650 г, рост – 52 см. Рос и развивался по возрасту.

Обучался в школе хорошо. Отмечались проблемы в общении со сверстниками, сменил 4 школы, в дальнейшем перешел на дистанционный тип обучения. Всегда отмечались неусидчивость, невнимательность, заинтересованность только тем, что нравится. С 1-го класса жаловался на болевые ощущения в области шеи, неоднократно проходил обследования, на уроках быстро уставал. С детства обращала на себя внимание речь в ускоренном темпе. Головные боли беспокоят последние 3 года. С 14 лет появились сильные боли в сердце по типу спазматических, до крика, стали беспокоить неприятные ощущения в области сердца (мальчик переживал за предстоящие экзамены), которые неоднократно сопровождались пароксизмом в виде затруднения дыхания. После данного состояния появился страх смерти, боялся засыпать, отмечалось ухудшение памяти, не фиксировал текущие события, забывал материал. Начал наблюдать у психиатра – проводился подбор психотропной терапии.

Магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ) в 15 лет: умеренная дилатация желудочковой системы и субарахноидальных пространств больших полушарий и задней черепной ямки. Кистозный перивентрикулярный участок в правой лобной доле.

В 15 лет впервые возникло пароксизмальное состояние: ребенок встал, после чего отмечалось тоническое напряжение в конечностях, повалился на бок, отмечалось нарушение сознания, заведение глаз вверх, тоническое напряжение в конечностях, гиперсаливация (длительностью до двух минут).

По данным электроэнцефалографии с видеомониторингом (ЭЭГ-ВМ) в возрасте 15 лет: крайне низким индексом регистрируются пик-волновые компоненты в правой, реже левой центральной области.

Состояние при поступлении

Неврологический статус. Ребенок в сознании. Вялый, сонливый, говорит тихо, невнятно. При осмотре отмечается трепор конечностей только в движении. В покое редко. Общемозговой и менингеальной симптоматики не выявлено. Судорожных пароксизмов не отмечалось. Двигательно-рефлекторная сфера: мышечная сила достаточная. Мышечный тонус неизменен. Психоречевое развитие – по возрасту. Коммуникативная напряженность.

ЭЭГ-ВМ (дневной) в 16 лет: в заднелобно-центральных отделах полушарий регистрируется регулярный, устойчивый сенсомоторный ритм аркообразной конфигурации с частотой около 8 Гц и амплитудой до 30 мкВ, с низким индексом представленности. Медленно-волновая активность представлена диффузно невысоким индексом, преимущественно в виде тета-колебаний, по амплитуде не превышающих фоновую ритмику. На этом фоне регистрируется региональная эпилептиформная активность в виде редуцированных комплексов «острая-медленная волна», «спайк-волна» в правой (преимущественно) и левой центральной областях, амплитудой до 120 мкВ, с индексом представленности до 20%.

Эпилептических приступов и их ЭЭГ-паттернов за время исследования не зарегистрировано.

Принимая во внимание характерные фенотипические особенности проявления заболевания, проведена генетическая консультация. Фенотип: рост – 171 см, масса тела – 46 кг. Пониженного питания. В течение текущего года ребенок прогрессивно теряет в весе. Долихостеномелия. Узкое лицо. Гипомимия. Речь смазанная, говорит, не разжимая зубов. Нарушение осанки. Арахнодактилия. При осмотре отмечается трепет конечностей, который усиливается при эмоциях. В покое возникает редко. Периодически – затрудненное глотание. Голос тихий, монотонный. Сухожильные рефлексы высокие. Подошвенные рефлексы – по сгибательному типу. Клонусы обеих стоп то справа, то слева, спонтанные, только в положении сидя. Коммуникативная напряженность. Фенотипические признаки синдрома Люджина – Фринса (OMIM: #309520), возможно, ассоциированного с мутацией в гене *MED12*.

Психический статус. Контакту доступен на непродолжительное время, двигательно беспокоен, неусидчив, отмечается трепет конечностей. Выражение лица страшдаческое. На вопросы практически не отвечает, может произнести отдельные слова. Установить содержание переживаний, уровень развития мальчика не представляется возможным ввиду непродуктивности контакта. Внешних признаков расстройств психического уровня не определяется.

Учитывая анамнез, клиническую картину заболевания и данные инструментальных методов исследования, с целью поиска причины заболевания рекомендовано проведение генетического исследования. При информированном согласии родителей в лаборатории ГБУЗ «НПЦ специальной медицинской помощи детям ДЗМ» пациенту выполнено полноэкомное секвенирование. Выявлен ранее описанный вариант нуклеотидной последовательности во 2-м экзоне гена *PRNP* в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 178-й позиции белка (*chr20:4680398, rs74315403, c.532G>A, Asp178Asn*). Вариант описан как патогенный в базе данных ClinVar (ID: 39359) и упоминается в научной литературе у пациентов как причина развития ФСБ.

По результатам генетического тестирования семье направлены рекомендации по валидации мутации методом секвенирования по Сентгеру и сегрегационному анализу. Семья обратилась в МГНЦ РАН для последующего проведения рекомендованного генетического тестирования. Проведена валидация мутации у пробанда и сегрегационный анализ: мутация *c.532G>A, Asp178Asn* в гене *PRNP* выявлена у пробанда и его 50-летнего отца, у которого на момент исследования не было отмечено признаков прионного заболевания. У матери и старшего брата пробанда патогенных и вероятно патогенных мутаций в гене *PRNP* не выявлено. Дополнительно при проведении секвенирования по Сэнгеру гена *PRNP* у пробанда и его отца был обнаружен в 358-м положении аденин в гомозиготном состоянии, отвечающий за частый полиморфизм *M129M* [7].

На фоне нарастания клинической картины заболевания мальчик скончался.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей статье представлено второе (по данным поисковых баз научных публикаций в России) описание клинического случая ФСБ с вариантом нуклеотидной последовательности в гене *PRNP*.

Клиническое наблюдение демонстрирует, что ФСБ – это заболевание, которое характеризуется нарушением сна, дизавтономией, выраженной гиперактивностью симпатической нервной системы, двигательными и психическими нарушениями [4]. По данным научной литературы, данное заболевание манифестирует в основном у взрослых. В описываемом нами случае первые признаки ФСБ появились в детском возрасте с прогрессированием клинической симптоматики в подростковом.

Выявленный у пациента вариант нуклеотидной последовательности *D178N* (*c.532G>A*) в гене *PRNP* является ранее описанным патогенным вариантом в развитии прионных заболеваний человека и ассоциирован с двумя клиническими формами заболевания – болезнью Крейтцфельда – Яакоба и ФСБ [3-5].

Необходимо отметить, что прионные заболевания встречаются редко и начинаются с неспецифических симптомов, которые свидетельствуют о необычности поражения органов и тканей, поэтому они трудны для диагностики. Практическому врачу приходится проводить дифференциальный диагноз, который включает широкий круг различных по этиологии патологических состояний, в том числе другие нейродегенеративные, сосудистые, аутоиммунные, инфекционные, паранеопластические, токсические, метаболические и ятрогенные синдромы [2, 8].

Так и в нашем случае, учитывая неспецифическую картину заболевания (первые проявления которого были связаны с коммуникативными проблемами и выраженной возбудимостью), проводился дифференциальный диагноз между психиатрической патологией (в частности, шизофренией), наследственными формами интеллектуального дефицита, а также другими синдромами, которые сопровождаются нарушением психического развития. На фоне выраженного психомоторного возбуждения ребенок практически перестал спать, в течение года прогрессивно терял в весе.

В 2014 г. A. Krasnianski и соавт. были предложены диагностические клинические критерии ФСБ [9]. В 2018 г. L. Y. Wu и соавт. были предложены критерии ФСБ, в которые включено генетическое подтверждение заболевания [10].

Прион как инфекционный агент не привносит в организм новый генетический материал, а представляет собой измененную форму (за счет аномальной трехмерной структуры) одного из присутствующих в нем белков с самоподдерживающимися свойствами, т. е. способностью катализировать конформационное превращение гомологичного ему нормального клеточного белка в себе подобный (прион) [11]. Термин «прион» появился в середине XX века. Природа губкообразных энцефалопатий долгое время оставалась неустановленной [12]. Первая публикация, посвященная наследственным прионным заболеваниям человека, принадлежит Meggendorfer (1930 г.), который описал немецкую семью, члены которой страдали от быстро прогрессирующей деменции. Патоморфологическое исследование умерших

от этой болезни выявило губчатые изменения в головном мозге [12]. Данная семья является одним из первых случаев описания наследственной формы болезни Крейтцфельдта – Якоба.

В 1960-е годы английские исследователи T. Alper [13] и J. Griffith [14] выдвинули гипотезу о том, что некоторые губкообразные энцефалопатии вызываются патогенами, состоящими исключительно из белков. ФСБ впервые была описана в 1986 г., когда E. Luagresi и соавт. наблюдали итальянскую семью с прогрессирующей бессонницей, вегетативными нарушениями, двигательными расстройствами и дегенеративными изменениями в головном мозге [15]. Вслед за определением первичной структуры приона (длиной в 208 аминокислотных остатков) был идентифицирован кодирующий его ген *PRNP*. Ген локализован на коротком плече хромосомы 20, имеет протяженность 16 тыс. пар нуклеотидов и содержит 2 экзона. Гененным образом экспрессируется в нейронах центральной нервной системы [3]. В дальнейшем было идентифицировано большое количество вариантов в гене *PRNP*, которые включают в себя миссенс-варианты, инсерции, нонсенс-варианты и делеции [3, 4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное нами описание клинического случая ФСБ в России наглядно показывает возможные сложности, с которыми могут столкнуться врачи при обследовании таких пациентов. Своевременная диагностика (клиническая, генетическая с использованием методов массового параллельного секвенирования) остается важной в отношении медико-генетического консультирования и планирования семьи, так как методов патогенетической терапии наследственных прионных заболеваний в настоящее время не разработано. [ЛВ](#)

Вклад авторов:

Концепция статьи – Жилина С. С., Мещерякова Т. И.

Написание текста – Кожанова Т. В.

Сбор и обработка материала – Жилина С. С., Мещерякова Т. И., Большакова Е. С.

Редактирование – Кожанова Т. В., Осипова К. В.

Утверждение окончательного варианта статьи – Жилина С. С., Заваденко Н. Н.

Contribution of authors:

Concept of the article – Zhyllina S. S., Meshcheryakova T. I.

Text development – Kozhanova T. V.

Collection and processing of material – Zhyllina S. S., Meshcheryakova T. I., Bolshakova E. S.

Editing – Kozhanova T. V., Osipova K. V.

Approval of the final version of the article – Zhyllina S. S., Zavadenko N. N.

Литература/References

1. Заваденко Н. Н., Хондкарян Г. Ш., Бембеева Р. Ц., Холин А. А., Саверская Е. Н. Прионные заболевания человека: современные аспекты. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2018; 118 (6): 88-95. DOI: 10.17116/jnevro20181186188.
2. Baldwin K. J., Correll C. M. Prion Disease. Semin Neurol. 2019; 39 (4): 428-439. DOI: 10.1055/s-0039-1687841.
3. Kim M. O., Takada L. T., Wong K., Forner S. A., Geschwind M. D. Genetic PrP Prion Diseases. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018; 10 (5): a033134. DOI: 10.1101/cshperspect.a033134.
4. Llorens F., Zarzanz J. J., Fischer A., Zerr I., Ferrer I. Fatal Familial Insomnia: Clinical Aspects and Molecular Alterations. Curr Neurol Neurosci Rep. 2017; 17 (4): 30. DOI: 10.1007/s11910-017-0743-0.
5. Шпилюкова Ю. А., Селивёрстов Ю. А., Нужный Е. П. Клинический случай фатальной семейной бессонницы с проходящим положительным ответом на терапию кортикоидами. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2020; 14 (4): 88-95. DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.12.
6. Shpil'yukova Y. A., Selivurstov Y. A., Nuzhny E. P. clinical case of fatal familial insomnia with a transient positive response to corticosteroids. Annal klinicheskoi i eksperimentalnoi nevrologii. 2020; 14 (4): 88-95. DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.12. (In Russ.)
7. Blase J. L., Cracco L., Schonberger L. B., Maddox R. A., Cohen Y., Cali I., Belay E. D. Sporadic Fatal Insomnia in an Adolescent. Pediatrics. 2014; 133 (3): 766-770. doi.org/10.1542/peds.2013-1396.
8. Восканян А. Э., Семенова Н. А., Головтеев А. Л. и др. Наследственные формы прионной болезни в педиатрической практике: обзор литературы и описание собственных клинических наблюдений. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2023; 6 (102): 27-35. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-6-27-35.
9. Voskanyan A. E., Semenova N. A., Golovteev A. L., et al. Hereditary forms of prion disease in pediatric practice: literature review and description of our own clinical observations. Pediatrja. Zhurnal im. G. N. Speranskogo. 2023. T. 102, № 6. C. 27-35. DOI 10.24110/0031-403X-2023-102-6-27-35. (In Russ.)
10. Dameron M. Rapid cognitive and functional decline: Creutzfeldt-Jakob disease. JAAPA. 2013; 26 (9): pii: 0172061020130900000017.doi.org/10.1097/01.JAA.0000433963.28385.db.
11. Krasnianski A., Sanchez Juan P., Ponto C., Bartl M., Heinemann U., Varges D., Schulz-Schaeffer W. J., Kretzschmar H. A., Zerr I. A proposal of new diagnostic pathway for fatal familial insomnia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014; 85 (6): 654-659. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305978.
12. Wu L. Y., Zhan S. Q., Huang Z. Y., Zhang B., Wang T., Liu C. F., Lu H., Dong X. P., Wu Z. Y., Zhang J. W., Zhang J. H., Zhao Z. X., Han F., Huang Y., Lu J., Gauthier S., Jia J. P., Wang Y. P. Expert Consensus on Clinical Diagnostic Criteria for Fatal Familial Insomnia. Chin Med J (Engl). 2018; 131 (13): 1613-1617. DOI: 10.4103/0366-6999.235115.
13. Мутовин Г. Р. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии. М.: ГЭОТАР-медиа, 2010.
14. Meggendorfer F. Klinische und genealogische Beobachtungen bei einem Fall von spastischer Pseudosklerose Jakobs. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie. 1930; 128 (1): 337-341.
15. Alper T., Cramp W. A., Haig D. A., Clarke M. C. Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid? Nature. 1967; 214 (5090): 764-766. doi.org/10.1038/214764a0.
16. Griffith J. S. Self-replication and scrapie. Nature. 1967; 215 (5105): 1043-1044. doi.org/10.1038/2151043a0.
17. Lugaresi E., Medori R., Montagna P., Baruzzi A., Cortelli P., Lugaresi A., Tinuper P., Zucconi M., Gambetti P. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. N Engl J Med. 1986; 315 (16): 997-1003. DOI: 10.1056/NEJM198610163151605.

Сведения об авторах:

Кожанова Татьяна Викторовна, к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник, лабораторный генетик, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени

В. Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38; доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени академика Л. О. Бадаляна педиатрического факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; vkozhanov@bk.ru

Жилина Светлана Сергеевна, к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник, генетик, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38; кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени академика Л. О. Бадаляна педиатрического факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; szhylina@mail.ru

Мещерякова Татьяна Ивановна, к.м.н., ведущий научный сотрудник, генетик, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38; доцент кафедры общей и медицинской генетики медико-биологического факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ivanovna-76@mail.ru

Большакова Екатерина Сергеевна, невролог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38; kate.bolshakova@gmail.com

Осипова Карина Вартановна, к.м.н., заведующая психоневрологическим отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38; sagamonyanc@mail.ru

Заваденко Николай Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени академика Л. О. Бадаляна педиатрического факультета, Федеральное государственное автономное образовательное

учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; zavadenko@mail.ru

Information about the authors:

Tatyana V. Kozhanova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher, laboratory geneticist, State Budgetary Healthcare Institution Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children named after V. F. Voino-Yasenetsky of the Department of Health of the City of Moscow; 38 Aviatorov str., Moscow, 119620, Russia; Department of Neurology, Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics named after Academician L. O. Badalyan at the Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; vkozhanov@bk.ru

Svetlana S. Zhilina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher, geneticist, State Budgetary Healthcare Institution Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children named after V. F. Voino-Yasenetsky of the Department of Health of the City of Moscow; 38 Aviatorov str., Moscow, 119620, Russia; Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics named after Academician L. O. Badalyan at the Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; szhylina@mail.ru

Tatiana I. Meshcheryakova, Cand. of Sci. (Med.), Leading researcher, geneticist, State Budgetary Healthcare Institution Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children named after V. F. Voino-Yasenetsky of the Department of Health of the City of Moscow; 38 Aviatorov str., Moscow, 119620, Russia; Associate Professor of the Department of General and Medical Genetics at the Faculty of Medicine and Biology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; ivanovna-76@mail.ru

Ekaterina S. Bolshakova, neurologist, State Budgetary Healthcare Institution Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children named after V. F. Voino-Yasenetsky of the Department of Health of the City of Moscow; 38 Aviatorov str., Moscow, 119620, Russia; kate.bolshakova@gmail.com

Karina V. Osipova, Cand. of Sci. (Med.), Head of neuropsychiatric unit, State Budgetary Healthcare Institution Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children named after V. F. Voino-Yasenetsky of the Department of Health of the City of Moscow; 38 Aviatorov str., Moscow, 119620, Russia; sagamonyanc@mail.ru

Nikolay N. Zavadenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics named after Academician L. O. Badalyan at the Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; zavadenko@mail.ru

Поступила/Received 01.06.2024

Поступила после рецензирования/Revised 03.07.2024

Принята в печать/Accepted 05.07.2024